SUR

LA THÉORIE ÉPITHÉLIALE

DU CANCER

PAR

Le Dr L. DESFOSSES

Chef adjoint du Laboratoire de clinique ophtalmologique à l'Hôtel-Dieu.

Extrait du « Journal d'Anatomie et de Physiologie. »

PARIS

LIBRAIRIE GERMER BAILLIÈRE ET Cie

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

Au coin de la rue Hautefeuille

1881

SUR

LA THÉORIE ÉPITHÉLIALE DU CANCER

SAINT-DENIS. — IMPRIMERIE DE CH. LAMBERT, 17, RUE DE PARIS.

SUR

LA THÉORIE ÉPITHÉLIALE

DU CANCER

PAR

Le Dr L. DESFOSSES

Chef adjoint du Laboratoire de clinique ophtalmologique à l'Hôtel-Dieu.

Extrait du « Journal d'Anatomie et de Physiologie. »

PARIS

LIBRAIRIE GERMER BAILLIÈRE ET Cie

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

Au coin de la rue Hautefeuille

—

1881

SUR LA

THÉORIE ÉPITHÉLIALE DU CANCER

Par le Dr L. DESFOSSES
Chef adjoint du Laboratoire de clinique-ophtalmologique à l'Hôtel-Dieu.

(PLANCHES XI ET XII.)

Abordant une question d'anatomie et de physiologie pathologique générales, beaucoup trop vaste pour que nous puissions songer à l'embrasser tout entière, nous devons préciser en quelques mots quels sont les points que nous avons étudiés de préférence, et quels sont les principes qui nous ont guidé dans le cours de ce travail.

Les connaissances positives que nous pouvons acquérir en pathologie dérivent principalement de trois sources : l'observation clinique, les études anatomiques, la médecine expérimentale. Ce n'est qu'en réunissant ces trois facteurs, et en appréciant chacun d'eux à sa juste valeur relativement aux deux autres que l'on arrive à des notions satisfaisantes sur un sujet quelconque. Nos recherches personnelles se rapportent exclusivement à l'anatomie. Bichat déjà avait remarqué que toute altération morbide est primitivement localisée dans un tissu (1). Aujourd'hui, grâce aux progrès de l'histologie, nous pouvons remonter plus loin et étudier les lésions dans l'élément anatomique lui-même. Nous pensons que les règles que l'on doit suivre, dans l'étude d'une production pathologique, ne sont autres que celles qui nous guident en anatomie normale (2) : que l'on considère une tumeur ou que l'on suive les diverses phases de développement d'un être vivant quel qu'il soit, l'un

(1) Un tissu malade peut influencer les voisins, mais l'affectation primitive n'a jamais porté que sur un. (BICHAT, *Anat. gén.*)

(2) Si l'anatomie pathologique semble difficile, c'est qu'elle exige la connaissance préalable de l'anatomie normale, générale et spéciale..... (Ch. Robin, *Naissance des éléments anatomiques*, Journal de l'anatomie, 1865.)

et l'autre sont soumis aux lois générales qui régissent l'évolution de tout corps organisé.

En conséquence, étant donné un produit pathologique quelconque, nous nous attacherons à déterminer :

1° La nature de l'élément fondamental ;

2° L'origine de cet élément ;

3° Son évolution ;

4° Ses rapports avec les éléments avoisinants.

Mais, parmi les divers auteurs qui se sont occupés de la même question que nous, il n'en est pas un qui ne se réclame des principes et des méthodes de l'anatomie normale et de l'embryogénie : et pourtant que d'opinions différentes, souvent même tout à fait opposées ! Nous avons cherché la raison de ces divergences, et nous avons cru la trouver précisément dans ce fait que l'on n'avait pas tenu compte d'une manière assez rigoureuse des règles qu'on s'était proposées au début. De là, dans notre travail, une partie critique que nous consacrerons à suivre en quelque sorte la filiation des diverses théories et à faire dans chacune la part des hypothèses qui passent et celle des faits constatés qui doivent rester.

Enfin, comme la plupart des doctrines adverses dont nous aurons à parler s'étendent au delà du terrain purement anatomique, nous essayerons de comparer les données fournies par l'anatomie avec celles de l'observation clinique et expérimentale, afin de dégager de tout cet ensemble quelques idées générales.

I. — Historique.

L'anatomie pathologique des tumeurs cancéreuses a fait l'objet d'un tel nombre de publications que la simple énumération de ces dernières suffirait à remplir des volumes.

Ne devant traiter la question qu'à un point de vue très général, nous nous bornerons à passer en revue les opinions diverses qui ont successivement régné dans la science au sujet de ces tumeurs. Nons citerons chemin faisant les ouvrages les plus importants dont plusieurs renferment, du reste, des renseignements bibliographiques très étendus, et nous n'insisterons que sur quelques points qui nous intéressent plus spécialement.

On peut diviser l'histoire des productions dites cancéreuses en quatre grandes phases ou périodes.

La première période, qui remonte aux temps les plus reculés, est caractérisée par l'absence complète de toute donnée anatomique. La doctrine du parasitisme y règne en maîtresse, ainsi que cela est d'ailleurs suffisamment indiqué par l'étymologie même du mot. Nous n'aurions pas à en parler ici, si elle n'avait laissé dans les périodes ultérieures des traces qui n'ont peut-être pas encore entièrement disparu. Ne voyons-nous pas en effet que divers membres de la société de biologie comparèrent aux œufs de certains animaux inférieurs les corps oviformes d'une tumeur hétéradénique, présentée par M. Robin, en 1855, et que Ordonez considérait ces mêmes corps comme des spores de champignons?

2me *période.* Il faut arriver jusqu'au commencement de ce siècle pour trouver une école d'anatomie pathologique. Par l'influence puissante de Bichat et de ses élèves les premiers résultats obtenus par des observateurs isolés ne tardèrent pas à prendre corps, et l'on peut dire que cette école a donné tout ce qu'on pouvait attendre de l'examen anatomique pratiqué à l'œil nu ou à la loupe. C'est à cette période que se rattachent les noms d'Astley Cooper, Lobstein, Laënnec, Velpeau. L'œuvre de Cruveilhier représente le point culminant d'une époque qui a légué à l'histologie naissante la doctrine des tissus hétéromorphes dont l'influence lointaine se fait encore sentir de nos jours.

« Le cancer est constitué par un tissu morbide parasitaire commun à tous les tissus, identique dans tous, vivant d'une vie propre, et parcourant une série d'évolutions n'appartenant à aucun tissu accidentel. » (Cruveilhier, *Anat. Pathol.*).

3me *période.* Cette période commence avec les premières applications du microscope aux études anatomo-pathologiques. Les premiers histologistes n'ayant pas encore la connaissance des faits essentiels d'anatomie générale et d'embryologie qui sont indispensables pour l'édification d'une doctrine scientifique, dominés d'ailleurs par les idées anciennes sur l'homologie et l'hétérologie des tissus morbides, ne firent en quelque sorte que continuer à l'aide du microscope les doctrines de Laënnec. Leurs investigations ayant justifié en tous points

l'établissement du groupe des tumeurs homologues qui alors prirent le nom d'homœomorphes, ils s'appliquèrent de toutes leurs forces à donner également une consécration histologique aux tumeurs hétéromorphes ; la recherche des éléments spécifiques du tubercule, de la syphilis, du cancer, fut l'écueil contre lequel vinrent se briser leurs travaux patiemment poursuivis pendant de longues années. C'est ici que viennent se placer les noms d'Hannover, de Lebert et de son école et il est un mémoire qui reflète d'une manière très fidèle l'esprit et les doctrines de l'époque ; c'est le travail de Broca sur l'anatomie pathologique du cancer, couronné par l'Académie en 1852. Ce mémoire est à coup sur le plus remarquable qui ait été publié sur la question ; la grande érudition et l'esprit de synthèse philosophique de l'auteur y éclatent à chaque page et le mènent à une série de déductions générales dont plusieurs sont vraies encore aujourd'hui, et cela malgré une doctrine anatomique absolument fautive. On peut dire que toute cette école a eu pour objectif l'étude microscopique et chimique du suc lactescent découvert par Cruveilhier et considéré par lui comme caractéristique du cancer. Tant d'efforts pourtant ne devaient pas rester absolument stériles, et l'on peut dire qu'à mesure que se se perfectionnaient et se complétaient les connaissances relatives à l'histologie normale, l'anatomie pathologique elle-même tendait sans cesse à évoluer lentement vers une solution scientifique qui lui eût été inaccessible lors de ses premiers débuts. Toute cette école en outre s'est distinguée par un esprit d'observation remarquable ; ce fut sa qualité dominante et c'est grâce à cela qu'elle nous a laissé une série de faits du plus haut intérêt, analysés sans doute suivant des théories défectueuses, mais irréprochables au point de vue de la description et constituant un précieux recueil pour les recherches à venir.

4me *période*. Si nous plaçons ici les débuts de la quatrième période, c'est pour rester fidèle à notre programme qui consiste à suivre l'évolution des idées sans nous plier absolument à l'ordre chronologique.

Premières origines de la théorie épithéliale.

« Dès l'époque ou 'existence d'éléments anatomiques d'espèces particulières sous forme de cellules ou de corpuscules a été admise dans les tissus que Laennec considérait comme sans

analogues dans l'économie, la spécificité de ces éléments a été niée par divers auteurs. Plusieurs ont dit que ces éléments, ceux dits du cancer, du moins, n'étaient que des cellules épithéliales modifiées et non des éléments hétéromorphes. Mais cette notion donnée ainsi d'une manière isolée ne pouvait suffire..... » (Ch. Robin. De la naissance des éléments anatomiques. *Journal de l'Anat.*, 1865, p. 125.)

C'est peut-être dans Hannover que nous trouvons les premières indications de cet ordre (1).

Parmi les ouvrages français, l'idée de l'origine épithéliale de certaines tumeurs à marche envahissante est exprimée pour la première fois dans une note de M. Ch. Robin (2). Il y établit en effet la distinction qu'il faut faire entre les hypertrophies glandulaires et les productions épithéliales de l'intérieur des glandes, ces dernières détruisant l'élément glandulaire après l'avoir distendu, et envahissant les tissus voisins. Si l'on passe en revue une série de publications du même auteur (3) (4) (5) (6), l'on y voit une tendance à séparer du groupe des tumeurs cancéreuses une série de production dont on reconnaissait nettement dès cette époque, la nature épithéliale. La théorie épithéliale du cancer était donc, sinon née, du moins bien près de naître lorsqu'une autre école vint à surgir, et donner pour plusieurs années, une autre direction au courant scientifique. (Voyez plus loin la discussion à la fin du chapitre III.)

Nous voulons parler des travaux de Virchow et de son école. Pour Virchow toutes les tumeurs cancéreuses prennent naissance dans le tissu conjonctif et sont caractérisées par une charpente ou un stroma conjonctif creusé d'excavations dans lesquelles se trouvent les éléments *polymorphes* du cancer, na-

(1) Hannover. Den pathologiste Anatomies Svar paa Spærgsmaalet : Hvad er Cancer? Kjœbenhavn, 1843.

Hannover. Das Epithélioma. Ienaische Zeitschr. Band VI, 1852.

(2) Robin. Note sur quelques Hypertrophies glandulaires. (*Gazette des hôp.* 1852.)

(3) Robin et Lorain. Mémoire sur une altération spéciale de la glande mammaire qui a reçu le nom de tumeur bien qu'il y ait plus souvent diminution de volume de l'organe, et celui de cancer squirrheux, quoiqu'elle ne soit pas cancéreuse. (*Gaz. des hôp.* 1854.

(4) Robin et Laboulbène. Mémoire sur trois productions morbides non décrites. Comptes rendus de la Société de biologie, 1853, t. V.

(5) Robin. Mémoire sur l'épithélioma du rein. (*Gaz. des hôp.*, 1855.)

(6) Robin. Mémoire sur le tissu hétéradénique. (*Gaz. hebd. de méd. et chir.*, 1856.)

geant dans un suc laiteux plus ou moins abondant.. Nous n'insisterons pas sur ce qu'a de peu scientifique une telle conception, ne voulant pas anticiper sur ce que nous aurons à dire dans le chapitre III; nous ferons remarquer seulement qu'au point de vue chronologique, la théorie du carcinome alvéolaire fut un véritable anachronisme. La place du tissu spécifique de Virchow était immédiatement après la cellule cancéreuse, à laquelle elle fait suite. On trouvera discutées plus loin l'origine et la valeur de cette théorie, et l'indication des causes qui lui ont permis de prévaloir presque partout jusque dans ces dernières années. Répandue et développée par les nombreux disciples du professeur de Berlin, sa doctrine ne tarda pas cependant à trouver des contradicteurs autorisés; la théorie épithéliale soutenue par quelques rares partisans, évolua lentement malgré sa puissante rivale, et n'eut pas tardé à l'emporter si la conception du *tissu embryonnaire* comme origine des néoplasies pathologiques, n'était venue donner prise à une sorte d'éclectisme intermédiaire entre les deux doctrines adverses, éclectisme que la plupart des auteurs professent encore aujourd'hui. Dès 1865 Thiersch (1) dans un mémoire magistral fonda sur des bases inébranlables la doctrine épithéliale des cancroïdes du tégument externe. A la même époque, parut un mémoire de M. V. Cornil (2) dans lequel cet auteur se rallie à la théorie épithéliale du cancer nettement professée dans ses cours depuis plusieurs années par M. le professeur Ch. Robin, et consignée dans son article *Cancer* du dictionnaire de Nysten, (édition de 1858), ainsi que dans un mémoire sur la naissance des éléments anatomiques *(Journal de l'Anatomie*,, février 1865). Les travaux les plus marquants qui aient paru depuis lors sur la question sont les deux mémoires du professeur Waldeyer (3). Nous donnerons une analyse un peu circonstanciée des recherches de cet auteur qui a démontré en grande partie, pour les parenchymes et le système intestinal, ce que Thiersch avait prouvé d'une manière si irréfutable pour l'épiderme et ses dépendances. Se basant sur l'embryogénie et sur l'histologie nor-

(1) Der Epithelial Krebs namentlich der Haut.-Leipzig 1865.

(2) Contribution à l'histoire du développement histologique des tumeurs épithéliales. *Journal de l'Anatomie,* 1865.

(3) Waldeyer. *Virch. Arch.* T. 41, p. 470 et T 55, p. 67.

male il passa en revue les diverses formes de cancer, dans la mamelle, l'estomac, le foie, les reins, l'ovaire, l'utérus, la peau : dans chacun de ces organes il put retrouver l'origine épithéliale, et moins absolu que la plupart de ces devanciers, il étudia avec soin les diverses modifications que peut présenter la trame conjonctive des tumeurs.

Pour la mamelle en particulier, il montre bien les diverses phases que parcourt l'évolution d'une tumeur épithéliale. Pour lui, l'origine en est toujours dans les culs-de-sac glandulaires. Les lobules dont la présence seule, dans la mamelle à l'état de repos, indique soit une persistance locale de la fonction, soit une transformation adénoïde, sont constamment entourés d'une charpente conjonctive hypertrophiée.

Après ces deux phénomènes, l'hypertrophie lobulaire et l'hypertrophie de la trame conjonctive, arrive seulement la prolifération des éléments cellulaires de cette trame coïncidant avec celle des éléments épithéliaux.

Les lobules glandulaires se trouvant alors au sein d'un tissu de nouvelle formation peu résistant, le pénètrent sans peine et envoient dans tous les sens des ramifications plus ou moins volumineuses. La paroi propre de la glande est alors encore visible, et, rien ne rappelle l'aspect dit de carcinome. Cette apparence n'existe que plus tard, lorsque par suite de la prolifération épithéliale, la paroi propre se trouve détruite, et que la portion épithéliale de la tumeur est constituée par des cylindres pleins, ramifiés et irréguliers ; deux choses alors sont à étudier ; d'une part l'épithélium, ses caractères, les diverses modifications qu'il subit ; d'autre part, les caractères des éléments d'origine conjonctive qui se trouvent dans la charpente de la tumeur.

Les éléments épithéliaux disposés en ces travées irrégulières et ramifiées conservent toujours les caractères propres aux épithéliums; ils se présentent sous forme de cellules volumineuses, irrégulières ou polyédriques par pression réciproque, ils ne fournissent jamais de substance ou ciment intercellulaires. Jamais aucune ramification vasculaire ne pénètre dans les masses qu'ils constituent. Enfin, ils subissent les mêmes phénomènes de régression que les épithéliums qui leur leur ont donné naissance. Aussi voit-on le centre de ces masses

épithéliales des cavités remplies d'un détritus granuleux provenant de la dégénérescence graisseuse de ces éléments. Plus rarement on peut observer la dégression calcaire ou la transformation caséeuse. Tels ne sont pas les caractères des éléments de la prolifération péri-acineuse. Ces derniers sont irréguliers, ramifiés et exsudent constamment une substance intercellulaire amorphe, plus ou moins consistante.

Ces deux sortes d'éléments sont donc faciles à distinguer et les prétendues transitions que l'on a cru saisir entre eux tiennent à des artifices ou plutôt à des défectuosités de préparation. Donc deux facteurs sont en jeu dans la formation d'une tumeur épithéliale : 1° Prolifération épithéliale; 2° Stroma formé par la charpente normale augmentée de la prolifération péri-acineuse. La prédominance de l'une ou de l'autre de ces productions donne les diverses formes si souvent décrites.

Enfin Waldeyer signale l'envahissement des lymphatiques qui peuvent se présenter sous forme de longues traînées remplies d'éléments épithéliaux.

Passant ensuite en revue les divers organes, il retrouva partout les mêmes caractères. Pour l'estomac il indique les glandes simples ou ramifiées comme le point de départ du cancer. L'origine est ici plus difficile à démontrer; mais certains nodules conservant l'aspect d'une hypertrophie glandulaire et communiquant avec d'autres nodules carcinomateux ayant complètement perdu ce caractère montrent bien la relation d'origine de la production tout entière. En ce qui concerne la peau il signale un caractère particulier, c'est que pour les tumeurs qui en proviennent, on voit souvent manquer la prolifération conjonctive *préparatoire* que l'on observe pour les tumeurs épithéliales de la mamelle, de l'estomac, de l'utérus et d'autres organes. Là la tumeur s'accroît à sa périphérie par formation endogène; on voit alors des cellules à trois, quatre noyaux et plus. Enfin il conclut en disant que, dans toutes les tumeurs qu'il a observées, il n'a jamais vu le carcinome se développer dans le tissu conjonctif.

En même temps que la doctrine de Robin trouvait en Allemagne un défenseur aussi autorisé, les idées de Virchow s'acclimataient à Paris par le livre de MM. Cornil et Ranvier (*Traité d'histologie pathologique*). Depuis une dizaine d'années, un grand

nombre de recherches ont été publiées, mettant en évidence l'origine épithéliale des tumeurs cancéreuses pour tel ou tel organe isolé. Il faut dire cependant que la grande majorité des auteurs professe une théorie mixte, admettant l'existence de deux formes anatomiques différentes : d'une part, l'épithéliome, d'autre part le carcinome vrai d'origine conjonctive. Cependant ce dernier perd journellement du terrain. Dans la dernière édition de son histologie pathologique (1) le professeur Rindfleisch s'est rallié à son tour à la théorie épithéliale : pourtant il lui en coûte de renoncer complètement au carcinome alvéolaire, et il fait encore quelques réserves à cet égard, notamment pour la forme squirrheuse. Parmi les auteurs français les plus récents, Labbé et Cöyne (2) soutiennent la théorie mixte. M. Lancereaux (3) au contraire est un partisan convaincu de la théorie épithéliale.

Comme description d'épithéliomas dans divers organes, nous citerons encore MM. Herrmann et Tourneux (4) pour la mamelle de l'homme, et M. Malassez pour le poumon et la mamelle chez la femme (5).

Enfin la théorie épithéliale se trouve exposée avec tous les développements voulus dans l'*Anatomie et Physiologie cellulaire* de M. le professeur Robin dont les vues nous ont inspiré dans la rédaction de ce travail.

II. — Remarques sur les épithéliums étudiés a l'état normal.

Les cellules épithéliales doivent être rangées parmi celles dont on observe le plus souvent la naissance chez l'individu adulte. Quelque soit le feuillet dont elles dérivent, les cellules épithéliales sont appelées à jouer dans l'économie deux rôles principaux : les unes sont de simples organes de protection, les

(1) *Handbuch der pathol.* Gewebelehre, 1878.

(2) *Traité des tumeurs bénignes du sein.* Paris 1876.

(3) Lancereaux. — *Traité d'anatomie pathologique.* — Paris, 1879.

(4) Herrmann et Tourneux. — Note sur un cas d'hétérotopie consécutive à un épithélioma du sein chez l'homme. — *Journal de l'anatomie,* 1876. N° 6.

(5) Malassez. Examen histologique d'un cas de cancer encéphaloïde du poumon (Epithélioma) *Arch. de Phys.* 1876. — Deffaux. Contribution à l'étude des tumeurs du sein d'origine épithéliale. Thèse, Paris. 1877.

autres extraient du sang certains principes immédiats pour les déverser à la surface de la peau ou des muqueuses : de là deux sortes d'épithéliums, les tégumentaires, et les parenchymateux.

Les uns et les autres sont des éléments essentiellements caducs; les tissus qui en sont formés se trouvent à l'état de rénovation continue, et dans n'importe quelle couche épithéliale, on peut observer au moins deux formes cellulaires : l'une placée du coté de la surface libre et constituée par des éléments à l'état adulte, l'autre, située plus profondément n'est séparée des tissus mésodermiques (chorions, charpente conjonctive de parenchymes) que par une mince membrane basilaire dont l'existence n'est pas toujours facile à constater. La couche profonde est composée d'éléments plus jeunes, destinés à remplacer ceux de la couche superficielle, au fur et à mesure qu'ils se desquament. Dans les épithéliums stratifiés, on trouve entre ces deux formes extrêmes, un nombre variable d'intermédiaires. C'est ainsi que les cellules de l'épiderme présentent des variations de forme, et des réactions chimiques différentes suivant qu'on les considère dans la partie profonde de la couche muqueuse de Malpighi, ou dans la lame cornée superficielle, ou dans le stratum lucidum, interposé à ces deux parties.

Dans les acini des glandes salivaires, on constate des divergences non moins tranchées, entre les éléments limitant immédiatement les cavités des culs de sac, et ceux de la couche sous-jacente décrits d'abord par Gianuzzi sous le nom de lunules, et dont l'évolution a été étudiée avec la plus grande exactitude par une série d'histologistes.

Les deux cas que nous venons de citer fournissent des exemples très caractéristiques de l'évolution épithéliale soit tégumentaire soit parenchymateuse : nous les avons choisis à dessein parmi ceux que l'on connaît le mieux jusqu'à présent, afin d'avoir des cas aussi typiques que possible.

Il est à remarquer dans l'un et l'autre cas, que la cellule épithéliale considérée au premier stade de son existence se trouve très près du réseau vasculaire qui lui fournit les matériaux nécessaires à sa nutrition ; elle s'en éloigne graduellement par la suite, et c'est au moment où elle est en quelque sorte soustraite au mouvement nutritif, qu'elle se desquame et meurt.

Parmi les épithéliums des parenchymes, ceux des glandes

proprement dites, qui sont chargés de fabriquer des principes chimiques particuliers, paraissent avoir une existence plus éphémère que ceux qui accomplissent une simple fonction de filtration ou de choix chimique parmi les principes préexistant déjà dans le sang.

L'épithélium génital se comporte au point de vue des productions pathologiques comme celui des parenchymes munis d'un conduit excréteur.

Mais, il y a toute une catégorie d'organes dont les fonctions sont encore peu connues et dont les épithéliums ne paraissent pas soumis à la mue incessante et plus ou moins rapide qui caractérise tous les précédents. Leurs conditions d'existence aussi, sont différentes, car, ils ne peuvent être entraînés au dehors de toutes pièces, une fois que leur évolution est terminée, et plusieurs d'entre eux sont bien plus intimement que les autres en rapport avec les capillaires avoisinants. Nous voulons parler des éléments qui entrent dans la constitution des glandes dites vasculaires sanguines dont l'origine épithéliale est indiscutable. Pour la plupart de ces organes, on a des notions peu précises au sujet des tumeurs auxquelles elles pouvent donner lieu : il faut pourtant faire une exception pour le foie qui est souvent le siège de tumeurs épithéliales primitives; et il est à remarquer que lorsque les épithéliums de cette glande prolifèrent pour former des tumeurs, ils se disposent par tractus ou cylindres ramifiés et anastomosés, et alors leur aspect rappelle d'une manière frappante celui que présentait la glande dans les premiers stades de son existence embryonnaire.

On voit donc que les cellules épithéliales présentent une évolution relativement rapide, révélée à l'œil par des changements de forme et de réactions chimiques. Ces changements sont de telle sorte qu'on ne les retrouve chez aucun élément anatomique non épithélial. En outre, comme ils sont en rapport avec les fonctions de l'élément épithélial qui les subit, ils varient d'une espèce à l'autre, et souvent ces variations sont assez notables pour être caractéristiques de l'organe auquel appartient la cellule épithéliale correspondante. A cet égard, l'évolution épidermique par exemple, en quelque endroit qu'elle se présente, ne saurait être méconnue, et, si l'on ne peut en dire autant de beaucoup d'autres organes, cela tient uniquement aux

lacunes qui existent encore sur ce point dans la science, des fonctions différentes ne pouvant être accomplies que par des éléments dissemblables.

Si l'élément pris à part offre déjà des particularités très tranchées, il en est de même pour les tissus qu'il constitue. Le tissu épithélial est le plus simple de l'économie : formé d'une seule espèce d'éléments simplement juxtaposés, sans qu'il existe entre eux aucune substance fondamentale; entièrement privé de vaisseaux propres; disposé en couches de revêtement qui tapissent des surfaces étendues, ou des cavités glandulaires de dimensions très restreintes, se régénérant constamment par une de ses faces, au fur et à mesure qu'il se détruit sur la face opposée, il nous présente un ensemble de caractères qui permettront de le reconnaître facilement dans la plupart des cas.

Cette autonomie et cette indépendance du système épithélial quand on le compare à tous les autres, est surtout frappante, lorsqu'on étudie chez l'embryon les deux feuillets à peu près exclusivement épithéliaux; l'ectoderme et l'endoderme. Sitôt constitués, ils ont leur vie propre; leurs cellules se multiplient incessamment par segmentation et suffisent ainsi à l'épaississement graduel de l'épiderme et de l'épithélium de revêtement des muqueuses dermo-papillaires, aussi bien qu'à l'augmentation en étendue des surfaces qu'elles tapissent. Plus tard, lorsqu'est arrivé le moment de la formation des invaginations qui donnent naissance aux divers parenchymes, aux poils, aux dents, aux cris tallins, etc, les bourgeons épithéliaux qui s'enfoncent dans les tissus mésodermiques sont isolés de ces derniers par une basement membrane établissant une ligne de démarquation bien nette.

Nous laissons de côté la discussion qui règne encore relativement au mode de génération des jeunes cellules épithéliales. Il est certain que, dans l'épiderme par exemple, les cellules de la couche basilaire, offrent fréquemment les aspects qui correspondent à la segmentation nucléaire, dans ses divers stades. D'autre part, M. le professeur Robin admet, dans ce cas, la formation libre des éléments destinés à remplacer ceux qui sont desquamés à la superficie. Il est un épithélium dont on semble avoir étudié tous les stades, mais sa nature particulière, ses attributions toutes spéciales, ne permettent pas de le prendre

comme type vis-à-vis des autres; nous voulons parler de l'épithélium génital mâle, dont la plus grande partie se transforme en ovules mâles et se desquame périodiquement chez la plupart des animaux ; on voit seulement subsister quelques cellules qui se multiplient pour fournir les matériaux des générations ultérieures d'éléments spermatiques.

Voici donc bien un épithélium qui se suffit à lui-même pendant toute la durée de la vie, mais, encore une fois, on ne peut guère conclure de lui à tous les autres qui remplissent des fonctions bien différentes.

Il est encore une circonstance où la production des cellules épithéliales a été suivie avec une attention particulière par les observateurs : c'est celle où il y a régénération de ces éléments à la surface des plaies. Tous les auteurs sont d'accord pour dire que dans ce cas, la néoformation cellulaire se fait aux dépens des éléments anciens qui ont subsisté sur le pourtour de la plaie. Les difficultés qui s'opposent à la régénération de l'épiderme quand celui-ci a été enlevé sur une large surface ont amené la pratique des greffes.

On voit qu'en somme la majorité des faits semble plaider en faveur d'une descendance directe et continue, reliant entre elles toutes les cellules épithéliales issues d'un même feuillet blastodermique.

Nous ne pousserons pas plus loin ces considérations préliminaires, mais il était indispensable de fixer préalablement d'une manière précise, les caractères individuels relatifs aux cellules épithéliales, ainsi que ceux qui se rapportent à la structure et à la texture des tissus constitués par ces éléments. Ces notions seront d'une importance capitale pour l'étude des tumeurs qui résultent d'une hyperplasie pathologique des épithéliums.

III. — Des tumeurs épithéliales.

A l'exemple des tissus normaux dont elle dérive toute tumeur épithéliale se rapporte quant à son origine première à l'un des trois feuillets blastodermiques. Pourtant, comme l'ont fait la plupart des auteurs récents, nous adopterons pour les épithéliomas la division physiologique établie dans le chapitre précédent, et nous distinguerons parmi ces tumeurs celles qui

proviennent des épithéliums tégumentaires, et celles qui prennent naissance dans la profondeur des parenchymes.

Cette division est suffisamment justifiée par nos considérations préliminaires, elle a en outre l'avantage de s'accorder avec celle qui a été établie depuis longtemps par l'observation clinique.

Nous avons peu de chose à dire sur les épithéliomas tégumentaires, d'origine ectodermique. Leur étude anatomique se trouve consignée dans le célèbre mémoire de Thiersch (*der epithélial-krebs namentlich der Haut...*, Leipzig 1865) qui a définitivement fixé la science sur ce sujet, et qui peut être pris pour modèle dans toutes les recherches du même ordre. Cet auteur a insisté sur l'analogie que présentent les *cancroïdes* avec les involutions normales de l'ectoderme chez l'embryon ; il a de plus établi leur siège et leurs diverses variétés avec la plus grande exactitude, séparant les tumeurs superficielles nées des prolongements inter-papillaires du corps muqueux, des épithéliomas d'origine sous-cutanée qui se forment dans les glandes sébacées et sudoripares ; l'hypertrophie de ces dernières a été signalée en premier lieu par M. le professeur Verneuil.

Mais l'opinion est loin d'être fixée avec la même précision au sujet des productions épithéliales qui débutent dans les divers parenchymes et même au sujet de celles qui dérivent du feuillet interne et du feuillet moyen. Malgré les remarquables recherches publiées par Waldeyer (Voy. l'historique), qui professe avec une netteté absolue la théorie épithéliale, la grande majorité des anatomo-pathologistes est demeurée sous l'empire des doctrines de Virchow qui jouissent encore aujourd'hui d'une grande popularité, surtout en France. Nous verrons par la suite quelles ont pu être les causes d'une divergence d'opinions aussi accentuée.

Suivant les principes que nous avons posés plus haut, nous rechercherons successivement :

1° La nature et le mode d'évolution de l'élément fondamental ;

2° Les lésions accessoires que peuvent présenter les éléments avoisinants ;

3° Les caractères de structure et de texture du tissu pathologique considéré dans son ensemble.

Les éléments des tumeurs épithéliales dérivent directement des cellules épithéliales qui ont été le point de départ du néoplasme. En ce qui concerne leur mode de naissance, celle-ci s'effectue par les mêmes procédés que pour les cellules normales : la scissiparité paraît être le cas le plus fréquent, mais la gemmation et la formation endogène ont également été signalées par la plupart des observateurs. Nous n'assistons en somme ici, qu'à l'exagération quantitative de la reproduction cellulaire qui se poursuit incessamment à l'état physiologique. Les jeunes cellules, une fois nées, prolifèrent à leur tour, et ainsi naissent des amas épithéliaux de plus en plus considérables, et dont la présence ne tarde pas à altérer la physionomie normale de l'organe dans lequel ils siègent.

L'évolution des éléments néoformés rappelle presque toujours quelques-uns des caractères qui distinguent l'épithélium normal correspondant (1).

Parmi ces caractères les plus importants peut-être, et à coup sûr les plus faciles à constater sont ceux qui résultent de l'accumulation des cellules une fois qu'elles ont parcouru les diverses phases de leur carrière, et qu'elles ne peuvent pas disparaître par desquamation comme à l'état normal. Que sont en effet, les globes épidermiques qu'on rencontre souvent en si grand nombre dans les épithéliomas du tégument externe, si ce n'est des amas de lamelles cornées qui demeurent emprisonnées dans la profondeur des tissus? On les voit débuter par le passage à l'état corné des cellules centrales d'une masse épithéliale, celles qui sont le plus éloignées des vaisseaux nourriciers; ils s'augmentent ensuite progressivement par l'apposition des éléments les plus voisins, et sous l'influence de la pression exercée par les cellules periphériques, ces éléments cornés s'applatissent, s'imbriquent les unes sur les autres et constituent des globes sphériques ou des cylindres allongés. Ces productions ne sont pas exclusivement pathologiques, car on les retrouve durant la vie embryonnaire et chez les jeunes enfants, dans les points où

(1) La figure 7, pl. II, représente une portion d'un épithélioma ulcéré du col utérin. L'épithélium y est régulièrement disposé et a conservé d'une façon frappante la forme qu'il revêt normalement dans les glandes de cette région.

Les figures 5, pl. 5 et 6, pl. II, sont prises sur un épithélioma des fosses nasales. La couche épithéliale est très épaissie et les cellules superficielles ont pris la forme pavimenteuse ainsi que cela s'observe à la surface des polypes du nez.

l'épiderme prolifère avec le plus d'activité (repli balano-préputial, paupières, etc...). Même le diamètre des perles est généralement en raison directe de l'épaisseur que présente la couche cornée superficielle elle-même dans les diverses régions.

S'agit-il d'une tumeur du système intestinal, on observe fréquemment des kystes remplis d'une sorte de mucus granuleux mélangé de cellules épithéliales et rappelant complètement le contenu normal des follicules, notamment lorsque ce dernier s'est accumulé et a plus ou moins distendu les parois glandulaires. Mais c'est surtout dans les parenchymes que les formations ce ce genre présentent une très grande diversité. Dans la mamelle, par exemple on trouve tous les intermédiaires depuis des cavités kystiques tapissées par un épithélium dont l'apparence ne s'écarte presque pas de ce qu'on voit à l'état physiologique et remplies d'un liquide lactescent, jusqu'à des amas granuleux dus à la destruction des parties centrales de cylindres ou de lobules épithéliaux volumineux; ces amas peuvent présenter diverses transformations, telles que la production de cristaux de cholestérine par exemple (voy. fig. 8, pl. II) ou celles qui sont consécutives à des épanchements hémorrhagiques qui se font au milieu des débris épithéliaux.

Il est facile de comprendre comment, dans ces conditions, l'évolution épithéliale se présente dans les formations pathologiques avec plus de diversité encore qu'à l'état normal.

De même qu'on voit chez l'embryon les tissus mésodermiques se modifier au voisinage des involutions glandulaires, par le développement des vaisseaux, de la charpente conjonctive des glandes et des enveloppes que le tissu cellulaire fournit à beaucoup d'organes épithéliaux, de même aussi la prolifération anormale des épithéliums chez l'adulte retentit de diverses manières sur la nutrition des tissus voisins. Seulement ici nous n'assistons plus à l'édification graduelle d'organes premiers définitifs, mais à une croissance désordonnée, toujours progressive, et qui ne tarde pas à amener des lésions très appréciables. Pour la commodité de la description nous ferons rentrer l'étude de ces dernières dans celle des diverses variétés que présente le tissu morbide considéré comme un tout.

Nous devons éliminer d'abord les tumeurs purement kystiques

résultant de l'accroissement de cavités glandulaires préexistantes, sans qu'il y ait une altération notable dans la forme de l'épithélium. Ce dernier, il est vrai, a subi une multiplication exagérée, mais celle-ci ne s'est faite qu'en surface proportionellement à l'étendue de la paroi kystique. C'est là une lésion purement mécanique, que l'on peut produire artificiellement en obstruant les conduits excréteurs, et qui ne se lie par elle-même à aucun état pathologique. Nous verrons par la suite qu'on observe assez fréquemment des kystes, le plus souvent de petit volume (microcystes de M. Malassez) dans les épithélion mas proprement dits; lorsqu'elles sont plus grandes, la présence de ces cavités est accidentelle et tout à fait secondaire, et ne modifie nullement a signification anatomique de la lésion primitive. Quant aux véritables tumeurs épithéliales dont nous devons traiter ici, elles se présentent sous des aspects très variés, selon que les parties nouvellement formées se rapprochent on s'écartent du type de l'organe normal dont elles dérivent. Dans le premier cas elles sont dites typiques, dans le second atypiques (ou métatypiques, Malassez). C'est à ces différences que répondent également les anciennes dénominations d'adénomes, d'épithéliomes tubulés, de polyadénomes, hétéradénomes, concroïdes glandulaires, etc... de divers auteurs.

On peut dire que toutes ces distinctions, partie anatomiques partie cliniques, qu'on a établies entre les tumeurs épithéliales sont basées principalement sur la diversité des rapports qu'affectent les parties épithéliales de nouvelle formation avec les tissus ambiants, et notamment avec le tissu conjonctif.

Les simples kystes, sous ce rapport, ne peuvent guère qu'exercer sur les parties voisines une compression plus ou moins gênante, et leur action ne diffère pas de celle d'une tumeur graisseuse ou autre qui serait développée au même point.

Mais il en est tout autrement pour les épithéliomas. Lorsqu'une involution, partie, par exemple du corps muqueux de Malpighi pénètre dans les tissus sous-jacents, ceux-ci ne tardent pas à être le siège de phénomènes absolument analogues à ceux de l'inflammation : on observe alors une néoformation vasculaire et la genèse d'un grand nombre de petites cellules rondes qu'on a pris l'habitude depuis quelques années de qualifier du nom de *cellules embryonnaires* — et sur lesquelles nous aurons

à revenir longuement dans la suite de ce chapitre. Le tissu cellulaire avoisinant peut passer ainsi par tous les stades de l'inflammation, et aboutir parfois à la formation d'un tissu cicatriciel dur et rétractile, ainsi qu'on l'observe dans le squirrhe. D'autres fois encore on assiste à la formation de noyaux cartilagineux (notamment dans le testicule) ou de lamelles osseuses comme celle qui est représentée en C (pl. II, fig. 10) entre les lobules d'un épithélioma des glandes de la voûte palatine; nous avons trouvé également des productions cartilagineuses dans une tumeur semblable du voile du palais. Ces lésions de voisinage peuvent même prendre un développement tel qu'elles surpassent et masquent même quelquefois la prolifération initiale de l'épithélium; c'est ce qui a fait admettre par beaucoup d'anatomo-pathologistes l'existence de tumeurs mixtes, telles que la combinaison du cancer et du sarcome par exemple, lorsque le tissu lamineux passe à l'état fibro-plastique (Voy. Rindfleisch. loc. cit. p. 139). Mais il suffira de dire que, dans les cas de généralisation, ces produits accidentels de la tumeur primitive ne se retrouvent ordinairement pas dans les foyers consécutifs pour prouver qu'on ne doit y attacher qu'une importance de deuxième ordre.

Lorsqu'on veut se faire une idée des diverses variétés d'épithéliomas, il est difficile de prendre comme exemple un organe autre que la mamelle. C'est sur cette glande qu'ont roulé, en effet depuis plus d'un siècle, les principales discussions des anatomo-pathologistes, et cette prédilection est amplement justifiée par la fréquence et la diversité des tumeurs dont cette région est le siège. Pourtant, il nous paraît opportun de faire quelques réserves à ce sujet : la glande mammaire est, en effet, une exception au point de vue physiologique, parmi tous les organes du même ordre, en ce sens que sa fonction est soumise à des intermittences complètes. Or à chacune de ces dernières répond une atrophie totale des parties sécrétantes, et chaque reprise d'activité est marquée par la production d'éléments glandulaires nouveaux. Cette production se fait exactement suivant le même mécanisme que celui que l'on observe lors des premiers développements d'une glande acineuse quelconque, et la fréquence des tumeurs dans un organe qui présente chez l'adulte de pareils phénomènes établit un lien de plus entre

les hypertrophies pathologiques des épithéliums et les involutions qu'ils forment durant la vie embryonnaire. Mais d'autre part il faut tenir compte de ces conditions tout à fait exceptionnelles et classer à part certaines hypertrophies mammaires consistant en une production anormale de culs-de-sac glandulaires parfaitement conformés, munis de leur paroi propre et ne s'éloignant de l'état normal que par leur nombre exagéré (adénome vrai); une lésion analogue n'a été trouvée ailleurs que dans quelques cas très rares.

Mais en écartant ainsi les altérations qui se rapportent au mode particulier du fonctionnement de la mamelle, les hypertrophies purement épithéliales de cette glande nous présentent encore une longue série de formes fort intéressantes et dont l'étude a été très bien faite durant ces dernières années.

Dans la forme la plus *typique*, les acini d'une portion toujours restreinte de la glande deviennent le siège d'une prolifération épithéliale qui comble d'abord la cavité des culs-de-sac, puis les distend progressivement au point que leur diamètre est jusqu'à cinquante ou soixante fois plus grand qu'à l'état normal. Cet état constitue le cancroïde de Billroth, l'épithélioma intra-canaliculaire de Labbé et Coyne, l'adénome de Rindsfleisch. Les cellules épithéliales se multiplient par divisions successives, et au lieu de subir les diverses transformations qu'elles offrent à l'état de lactation, elles se trouvent peu à peu repoussées vers le centre de la cavité glandulaire jusqu'au moment où trop éloignées des capillaires péri-acineux et ayant achevé leur évolution, elles se détruisent et forment un amas granuleux qui est ici l'analogue des globes épidermiques des cancroïdes cutanés. Souvent ces détritus s'accumulent progressivement et finissent par apparaître sur la surface de section de la tumeur comme des petits kystes à contenu caséeux. D'autres fois, au contraire un même acinus hypertrophié présente un grand nombre de ces cavités microscopiques et alors l'épithélium encore vivace forme entre elles une sorte de trame réticulée; c'est la disposition qui se trouve représentée en *a* planche I, fig. 3 et 4. Toutes les formations microcystiques des épithéliomas ont une signification analogue, et chacune des petites excavations représente en quelque sorte une ébauche de cul-de-sac glandulaire. Elles abondaient dans certaines parties d'une tumeur glandulaire de

la voûte palatine (voy. pl. II, fig. 10 *b)* et l'on en rencontre assez fréquemment dans la plupart des hypertrophies de cette nature.

Dans cette forme la charpente lamineuse de la mamelle n'est pas notablement altérée ; assez souvent la paroi propre demeure visible au pourtour des acini hypertrophiés, et beaucoup d'auteurs rangent ces sortes de tumeurs parmi les lésions relativement bénignes et susceptibles d'une ablation complète et non suivie de récidive.

Mais le plus souvent la néoformation épithéliale ne se borne pas à remplir les cavités glandulaires préexistantes ; après un temps variable, souvent très court, la tumeur prend une marche plus rapide et n'est plus séparée des tissus avoisinants par une limite aussi nette. L'examen anatomique pratiqué à cette période montre que les culs-de-sac hypertrophiés ont émis de divers côtés des prolongements épithéliaux qui s'avancent en se ramifiant de tous côtés et envahissent ainsi de proche en proche les tissus voisins. C'est ce que l'on a appelé les tumeurs atypiques ; le nom d'*épithélioma diffus* serait celui qui conviendrait le mieux. Dans les cas de ce genre, ce n'est pas seulement l'ensemble de la tumeur qui est atypique par rapport à la glande normale, mais les cellules épithéliales elles-mêmes subissent des changements de forme et de structure, et prennent l'aspect des cellules dites spécifiques et cancéreuses par les anciens histologistes. Nous n'entrerons pas ici dans la description des diverses variétés (encéphaloïde, squirrhe, etc.), notre but étant simplement d'esquisser une théorie générale sur l'évolution des épithéliomas diffus.

A partir du moment où l'épithélium a franchi les barrières que lui opposaient les parois des glandes et qu'il a fait irruption au dehors, les téguments voisins présentent des modifications inflammatoires dont nous avons parlé plus haut. Chaque cylindre, et par suite tout l'ensemble du néoplasme, se trouve séparé des tissus sains par une zone d'envahissement que rien ne distingue au point de vue anatomique, d'un tissu qui serait le siège d'une vive inflammation. Le tout peut se comparer à un arbre épithélial émettant constamment de nouvelles branches et s'étendant ainsi progressivement de tous côtés. Quant à l'action que cet accroissement désordonné exerce sur les or-

ganes avoisinants, elle est éminemment destructive; tissu cellulaire, aponévroses, vaisseaux, muscles, os, glandes, tout, en un mot disparaît pour être remplacé par l'épithélium dont la prolifération n'a plus d'autre terme que celui de la vie du malade.

Tel est en peu de mots, le mode d'origine et d'accroissement des épithéliomas diffus, et si l'on prenait comme exemples les parenchymes autres que la mamelle, chacun offrirait certaines particularités propres, mais le tableau général serait le même.

Les matières premières nécessaires à l'augmentation progressive de la masse épithéliale lui sont fournies, d'abord par les vaisseaux de l'organe malade, puis par le réseau vasculaire de la zone d'envahissement. Mais il arrive le plus ordinairement que les premiers vaisseaux nourriciers se trouvent comprimés et finalement détruits par les progrès du néoplasme, et alors les portions les plus anciennes de ce dernier se mortifient par foyers souvent très étendus. C'est là l'origine de ces masses caséeuses qu'on trouve fréquemment dans les cancers du sein, du testicule, etc; c'est là aussi le mécanisme de l'ulcération.

Rindfleisch admet que l'accroissement présente son maximum d'activité au niveau du réseau lymphatique qui, pour lui, forme la limite des *territoires vasculaires*, et il a fondé sur cette hypothèse une théorie en quelque sorte mécanique de ce qu'il appelle la *destructivité des carcinomes* et des autres tumeurs malignes.

Un fait remarquable dans l'histoire des épithéliomas c'est que le foyer primitif de la lésion est toujours unique. On a bien cité quelques cas où le début se serait effectué sur deux ou trois points simultanément, mais il paraît probable qu'il y a eu là quelque erreur, tout au moins ce seraient là de grandes exceptions. En outre la localisation correspond toujours à l'un des trois feuillets blastodermiques; au niveau de l'orifice anal, par exemple on peut observer deux variétés d'épithéliomas; l'un, interne à cellules cylindriques reproduisant la structure des follicules glandulaires du rectum; l'autre externe, ayant le type des cancroïdes de la peau, et se distinguant par la rareté et même par l'absence complète des globes épidermiques. (Ce fait s'explique aisément lorsqu'on considère que la muqueuse qui tapisse la marge de l'anus présente une couche

cornée d'une extrême minceur.) En aucun cas on ne voit les deux épithéliums proliférer en même temps de manière à concourir tous deux à la formation d'une tumeur à type mixte. La région du cardia présente aussi cette même particularité.

Lorsqu'un épithélioma de la mamelle arrive au contact de la face profonde de l'épiderme, ce dernier s'amincit et disparaît par ulcération, sans que jamais ses éléments propres participent à la poliferation morbide des autres. Il y a même plus : le point d'origine de l'altération ne siège jamais que dans un groupe très restreint de lobules glandulaires, et les lobules normaux du voisinage sont envahis et détruits, tout comme les autres tissus (Voy. planche I, fig. 1) (1). La muqueuse de la joue se comporte de même à l'égard de la peau de la face, etc. Cette localisation de la lésion première en un seul point constitue une particularité des plus curieuses et il serait fort intéressant d'en déterminer la loi, de rechercher si les colonnes inter-papillaires du réseau de Malpighi ou les lobules mammaires primitivement atteints appartiennent à un même petit territoire vasculaire ou nerveux, par exemple.

Les tumeurs épithéliales peuvent progresser de deux façons :

1° Par extension du foyer primitif qui envahit les tissus voisins ainsi qu'on vient de le voir ;

2° Par propagation à distance, lorsque des foyers secondaires se forment sur d'autres points de l'économie ; c'est ce mode qui a reçu le nom de généralisation.

Ce mot est susceptible de deux interprétations différentes : ou bien des foyers secondaires résultent de la propagation à distance du foyer primitif ; ou bien il naît des tumeurs dans différents points du corps sous l'influence même de la diathèse qui a causé la production de la tumeur primitive.

Or, il est deux faits qui dominent toute l'histoire de la généralisation des tumeurs dites cancéreuses ; d'abord l'examen anatomique nous montre que les foyers secondaires, quelle que soit la distance qui les sépare du foyer primitif, reproduisent la structure histologique de ce dernier ; ensuite, le lieu d'élec-

(1) Il en est de même pour les formations qui caractérisent certaines tumeurs adénoïdes dites *fibromes* de la mamelle ; c'est là un des soi-disant exemple de tumeur bénigne se transformant en cancer (Voy. planche 1, fig. 2). Comp. Max Elsaesser. Zwei Faelle von Fibrom der Mamma mit Uebergang in Carcinom. Virch. Arch. 1880.

tion pour la formation des tumeurs secondaires est représenté par les ganglions auxquels vont aboutir immédiatement les lymphatiques de la partie malade. Il paraît évident que si le foyer secondaire naissait indépendamment du foyer primitif, il devrait avoir une structure rappelant celle de l'organe où il s'est développé, et non celle de la tumeur primitive. Et pourtant c'est là un fait sans exception, et qui se maintient même dans les cas où la première tumeur a été enlevée chirurgicalement plusieurs années auparavant. Inutile de dire qu'il en est de même pour les récidives sur place. Etant reconnu que les tumeurs secondaires doivent être considérées comme des colonies de la première, les anatomistes ont émis diverses hypothèses pour expliquer le mécanisme intime du phénomène. Les uns ont pensé que, sur un individu soumis à la diathèse, des éléments épithéliaux éloignés de ceux qui ont été altérés en premier lieu et absolument différents d'eux pouvaient subir une transformation qui les rendait pareils à ces derniers, mais il est clair que cette explication ne peut s'appliquer qu'aux foyers secondaires qui siègent eux-mêmes dans un organe épithélial. Et que dirons-nous alors des hétérotopies qui se font dans la moelle des os, par exemple; ou dans tout autre tissu dépourvu d'épithélium?

Une deuxième opinion est celle qui repose sur l'embolie cancéreuse des éléments de la tumeur primitive qui, entraînés par le torrent circulatoire, demeurent fixés dans un point éloigné de l'organisme et y deviennent le point de départ d'une colonie épithéliale.

Il y a enfin la théorie de l'*infection* qui admet, avec quelques variantes, que les cellules épithéliales malades agissent par une sorte d'action catalytique sur des éléments non épithéliaux du voisinage, et les transforment, par *infection* en cellules *épithélioïdes* prenant elles-mêmes par la suite l'aspect et les propriétés contagieuses des premières. Nous aurons à discuter cette hypothèse dans un des paragraphes suivants.

En se reportant à tout ce qui vient d'être dit on voit que la connaissance complète d'une tumeur quelconque, même au point de vue purement anatomique, exige des données multiples et assez complexes; déterminer avec précision le point d'origine, poursuivre les différents stades d'évolution de l'élé-

ment primitivement lésé, reconnaître les altérations accessoires des tissus voisins et tout cela en notant les particularités qui varient non seulement suivant les organes, mais aussi suivant les individus; comparer enfin l'ensemble de tous ces phénomènes pathologiques avec ceux qu'offre le développement normal des organes correspondants, aligner les résultats ainsi obtenus par l'examen d'une série de tumeurs analogues prises à différents états de développement, voilà certes une tâche laborieuse et difficile.

Et telle est pourtant la seule marche logique à suivre d'après les règles qui nous sont tracées par l'anatomie générale. Les obstacles qu'on rencontre dans cette voie sont déjà très grands quand il s'agit d'anatomie normale; en anatomie pathologique ils sont souvent insurmontables. Aussi ne faut-il pas s'étonner de trouver sur une question comme celle des tumeurs cancéreuses tant d'opinions contraires, de singulières hypothèses, de points douteux et même tout-à-fait ignorés.

Ainsi la détermination directe du point d'origine d'un épithélioma n'est pas toujours chose aisée; elle a été faite en premier lieu sur les cancroïdes de l'épiderme et de ses dépendances. Waldeyer l'a faite pour l'estomac, à force de patientes recherches. Rindfleisch estime qu'on a démontré l'existence de *carcinomes glandulaires* dans les glandes salivaires, la mamelle, le testicule, l'ovaire, la prostate, le corps thyroïde, la muqueuse nasale, le foie, l'estomac, et le rein. Mais pour les tumeurs anciennes ou à marche très rapide, il arrive fréquemment que le point d'origine a été détruit par l'ulcération; d'autre part, pour peu que la production pathologique soit volumineuse, il n'est guère possible, avec les moyens dont nous disposons actuellement, de la soumettre tout entière à l'examen microscopique. Il est vrai que l'examen macroscopique, une dissection soigneusement faite à l'œil nu ou en s'aidant de la loupe peut rendre de grands services en indiquant d'une manière plus ou moins précise dans quelle portion des tissus malades on devra rechercher le point de départ du néoplasme. Mais il arrivera bien souvent que la sagacité de l'observateur se trouvera en défaut, et alors on ne pourra établir le diagnostic que par analogie et en s'appuyant sur des caractères distinctifs d'un ordre plus général et pouvant se rapporter à toutes les parties du tissu morbide.

Or il faut bien avouer qu'il est des épithéliomas qui revêtent de très bonne heure une forme très atypique, et alors les caractères généraux eux-mêmes sont plus ou moins effacés; dans d'autres cas, c'est l'étendue ou l'importance des lésions de voisinage qui vient induire l'observateur en erreur.

Aussi peut-on dire avec Rindfleisch que si les règles de l'anatomie pathologique vraiment scientifique ont été formulées depuis fort longtemps, elles n'ont jamais été appliquées rigoureusement.

On avait conservé du siècle dernier, l'habitude de classer à part les productions pathologiques, au lieu de les rapporter aux tissus normaux, et on les désignait sous des noms empruntés aux anciens qui ne leur avaient accordé qu'une signification clinique. L'idée dominante était de trouver entre la lésion et le syndrôme clinique un parallèle qui n'existe pas : de là naquit la théorie des éléments hétéromorphes et spécifiques.

L'école française a inauguré de bonne heure la méthode scientifique telle que nous avons cherché à l'établir plus haut; mais ses préceptes, basés sur l'anatomie générale, n'étaient guère faciles à mettre en pratique. L'anatomie pathologique ainsi comprise était chose peu aisée et demeurait en réalité l'apanage des rares histologistes de l'époque. Aussi vit-on bientôt la masse du public, qui préfère toujours les solutions qui lui paraissent les plus simples, s'engager à la suite de Virchow dans une voie différente, et demander, pour la question du cancer, à un *tissu spécifique* la solution tant désirée que la cellule spécifique n'avait pu lui donner.

Avec le carcinome alvéolaire de Virchow cette solution parut trouvée aux yeux du plus grand nombre : les manifestations anatomiques de la maladie cancéreuse étaient caractérisées par l'apparition d'un tissu spécial composé d'une charpente ou *stroma* de tissu conjonctif, creusée d'un système de cavités ou alvéoles qui renfermaient en même temps que le suc laiteux de Cruveilhier les cellules aux formes bizarres considérées jadis comme spécifiques par Lebert. Comme toutes les tumeurs, ce carcinome dérivait du tissu conjonctif.

Le passage de l'un à l'autre se faisait de la manière la plus simple, par prolifération des cellules fixes du tissu cellulaire,

lesquelles comblaient peu à peu les espaces de ce tissu et prenaient les caractèrss des cellules dites cancéreuses.

On méconnut de la sorte l'évolution épithéliale, si facile à constater dans la plupart des productions de ce genre, et l'on ne s'arrêta pas à ce qu'avait d'étrange, au premier abord, ce tissu qui ne trouvait son analogue en aucun point de l'économie.

Il n'est aucun des caractères sur lesquels on s'est fondé pour distinguer le carcinome vrai des épithéliomas qui ne puisse se retrouver dans n'importe quelle tumeur épithéliale à marche rapide. Tous les auteurs qui admettent le carcinome alvéolaire ont méconnu l'importance de la lésion primitive et ont exagéré celle des altérations de voisinage consécutives à la première. Cette manière de voir arrive à son summum avec Cornil et Ranvier, qui proposent pour les productions de ce genre le nom de *fibrome alvéolaire.*

Théorie des cellules embryonnaires. — Vers la même époque, Virchow émit une autre hypothèse, d'une portée beaucoup plus générale, et dont l'histoire est inséparable de celle du carcinome d'origine conjonctive. Pour expliquer d'une façon générale toutes les néoformations pathologiques, les anciens histologistes avaient fait succéder à la doctrine de la lymphe plastique et organisable de Hunter, celle des cytoblastèmes dans lesquels devaient naître de toutes pièces tous les éléments de nouvelle formation (génération équivoque ou spontanée, Schwann). Virchow faisant ici une application de son principe *omnis cellula e cellulâ* fit dériver directement toutes les cellules nouvelles de celles qui préexistent dans les tissus et qui se multiplieraient par division. Pour lui, sous l'influence d'une *irritation,* les cellules fixes du tissu conjonctif prolifèrent et donnent naissance à un grand nombre de petits éléments arrondis; il donne à ces derniers le nom de *cellules de formation,* et au tissu qu'elles constituent le nom de *tissu de granulation.* Ces cellules, selon lui, aurait toutes les propriétés des *cellules embryonnaires,* et pourraient se transformer en n'importe quel élément anatomique adulte; en un mot, elles seraient à l'état *indifférent,* et n'attendraient qu'une incitation appropriée pour *se différencier,* c'est-à-dire pour évoluer dans un sens ou dans l'autre. L'incitation indispensable serait donnée aux *cellules embryonnaires* par les éléments déjà différenciés

et adultes qui exerceraient sur les premières une sorte d'action de voisinage ou action catalytique.

On le voit, cette théorie n'a fait que transporter à un élément anatomique la propriété de s'organiser en tissus par action de contact, que les anciens avaient attribuée à la lymphe plastique.

La *diapédèse* de Conheim eut pour résultat immédiat de fournir un nouvel aliment à cette doctrine : c'étaient les globules blancs émigrés des vaisseaux et multipliés par segmentation qui donnaient naissance aux cellules indifférentes. D'autres, plus éclectiques, admirent qu'elles pouvaient provenir simultanément de l'une ou de l'autre source.

Une pareille doctrine est absolument contraire à tout ce que nous savons de l'évolution des êtres vivants quel qu'ils soient. L'histogénie nous apprend, à n'en pas douter, que tout élément anatomique, à partir du moment de son apparition, suit une courbe évolutive déterminée ; il peut périr accidentellement ou s'arrêter pendant un temps plus ou moins long à tel ou tel stade de son développement, mais dans aucun cas il ne peut changer de route. D'ailleurs, Virchow a reconnu tout le premier combien était hypothétique et artificielle sa théorie du tissu de granulation :

« Jusqu'à l'époque où se forment les cellules indifférentes de granulation, et même pendant la période caractérisée par leur présence, il est impossible de reconnaître ce qu'il en adviendra. Un cancer, dans ce stade, ressemble à un tubercule... Je ne veux pas dire pour cela que ces cellules soient entièrement indifférentes ; mais elles nous apparaissent telles ; elles ne présentent aucun caractère qui nous fasse reconnaître leur particularité ; il en est comme des cellules embryonnaires dont il nous faut bien admettre qu'elles renferment déjà, chacune en particulier, quelque chose qui motivera leur développement ultérieur, bien que cependant nous ne puissions rien en distinguer.

« Après cette période commence la différenciation... » (Virchow. *Traité des Tumeurs.*)

Malgré cela, l'hypothèse est demeurée dans la science ; à la longue, elle a passé pour un fait constaté, et l'on se réclame, pour la soutenir, de l'embryogénie et du développement nor-

mal. Voici, par exemple, les idées émises récemment par Rindfleisch, un des partisans les plus décidés de la théorie épithéliale du cancer, et qui cherche à expliquer les néoplasies pathologiques en se basant sur le développement et l'accroissement des tissus normaux.

Pour cet auteur, il existe un *appareil intermédiaire de la nutrition* constitué par l'association du système vasculaire et du tissu conjonctif.

L'accroissement normal des tissus se fait suivant deux modes bien distincts :

1° L'*accroissement primaire,* continuation du développement embryonnaire se fait par l'apposition aux éléments déjà existants de cellules embryonnaires qui prendraient ensuite les caractères des précédents. Cette apposition est périphérique ou intercalaire, et les *cellules de formation* sont des leucocytes sortis des vaisseaux par diapédèse ou des descendants de ces leucocytes ;

2° L'accroissement secondaire résulte de la multiplication des éléments adultes du tissu ; l'appareil intermédiaire de la nutrition ne lui cède que des principes immédiats, tandis qu'il fournit à l'accroissement primaire des éléments anatomiques tout formés.

Suivant les organes que l'on envisage, c'est l'un ou l'autre mode qui prédomine. Pour les organes formés par des parties épithéliales associées à du tissu conjonctif, c'est l'accroissement secondaire.

En général, les épithéliums seuls ont une certaine autonomie propre, une certaine indépendance de l'appareil de la nutrition lorsqu'on les compare aux autres tissus.

Les néoformations pathologiques ne sont que des hyperplasies dont la plupart résultent exclusivement d'une activité exagérée de l'accroissement primaire.

Cette ingénieuse théorie du tissu embryonnaire peut servir de lien entre les opinions les plus opposées ; elle est aujourd'hui encore le point de refuge des derniers partisans du carcinome alvéolaire.

On a vu, dans le chapitre Ier, comment les premiers histologistes français s'étaient laissés entraîner à la suite de Laënnec dans la doctrine de la cellule spécifique ; mais le groupe des

cancers vrais allant en se rétrécissant tous les jours, à mesure que l'on découvrait l'origine épithéliale de telle ou telle tumeur maligne, lorsque sous l'influence de Virchow, la direction des idées changea complètement. Il y a un certain intérêt à suivre les phases diverses que la question a traversées depuis cette époque.

L'hypertrophie des épithéliums glandulaires était chose trop évidente dans la plupart des carcinomes, pour pouvoir passer longtemps inaperçue. On commença par l'attribuer simplement à l'irritation de voisinage, tandis que les phénomènes, en réalité secondaires, qui se passaient dans le tissu conjonctif avoisinant étaient pris pour le fond même de la lésion.

Plus tard, on admit l'existence de deux formes distinctes : le carcinome vrai, d'origine conjonctive, et le carcinome épithélial; ce dernier n'a cessé depuis lors de gagner du terrain dans l'opinion.

Puis, la théorie du tissu embryonnaire permit de tout concilier, les tumeurs ayant une origine nettement épithéliale, mais s'accroissant ensuite par apposition d'éléments embryonnaires, lesquels, par infection de voisinage, prennent une forme épithélioïde.....

Nous ne pouvons discuter ici le fond même de cette question des *cellules de formation;* leur histoire appartient à celle de l'inflammation et non à celle du cancer. Fidèle aux règles que nous nous sommes tracées au début, nous nous reporterons simplement aux phénomènes du développement normal des glandes. Prenons comme exemple une glande sudoripare, ou la mamelle dans les premiers temps de son existence : on voit dans ce cas partir de la face inférieure de l'épiderme un bourgeon épithélial qui s'accroît par son sommet, s'allonge ainsi et pénètre peu à peu dans les tissus mésodermiques. Les cellules qui forment ce bourgeon ont des caractères nettement épithéliaux dans la partie supérieure qui avoisine l'épiderme ; mais si nous considérons l'extrémité qui s'allonge constamment grâce à la division incessante des éléments qui la constituent, on verra que ces cellules extrêmes, en voie de prolifération très active, ont une forme arrondie, un volume un peu moindre que leurs aînées, et présentent plus ou moins l'*état indifférent* de Virchow. Cependant, personne ne dira que ce sont des cellules

embryonnaires du feuillet moyen qui viennent se juxtaposer à celles du bourgeon ectodermique. C'est qu'ici ce dernier est nettement séparé des tissus sous-jacents par une zone hyaline mince, prolongement de la basement membrane épidermique et représentant l'ébauche de la future paroi propre glandulaire. Mais il n'en est plus de même dans les involutions pathologiques où la croissance est plus active, désordonnée, et où le mésoderme, au lieu de fournir peu à peu un réseau vasculaire pour la future glande, présente tous les troubles de l'inflammation. La limite de séparation, dans ces conditions, est souvent beaucoup moins nette, surtout si l'on admet avec Waldeyer que les jeunes cellules épithéliales sont douées de mouvements amiboïdes.

« Lorsque, par exemple, il s'agit de l'épithélium envahissant le derme, de tumeurs épithéliales, hétéradéniques ou formées de noyaux embryoplastiques pénétrant un muscle, un os, etc., d'autres faits se dévoilent encore à l'observateur. Sur la ligne de jonction du tissu morbide avec le tissu normal, mais empiétant un peu sur celui-ci, on peut voir des noyaux d'épithélium, ou des noyaux embryoplastiques, etc., déjà nés dans les interstices des fibres du derme, dans les interstices des faisceaux striés des muscles, ou situés dans l'épaisseur même de ces derniers. Par leur empiètement sur la substance de ces parties, qu'ils font ainsi disparaître à l'endroit que chacun d'eux occupe, ils prennent en quelque sorte l'avance, comme éléments, eu égard à la masse morbide considérée comme organe ou comme tissu qui en envahit un autre. Dans le cas des épithéliums, des culs-de-sac glandulaires ou hétéradéniques, etc., envahissant un os, on voit ces éléments s'avançant déjà au delà de l'excavation que s'est creusée la masse de la tumeur, on les trouve dans les canalicules vasculaires ou de Havers, dans les vacuoles médullaires naturelles des os spongieux, ou dans les petites cavités dont ils ont déterminé la formation en comprimant la substance osseuse, parce que leurs propriétés de nutrition, de développement et de naissance sont plus énergiques que les mêmes propriétés dans le tissu osseux. » (Ch. Robin. — *Sur les divers modes de naissance des éléments anatomiques. — Journal de l'anat.*, 1865, p. 143.)

Ce sont là des phénomènes complexes, demandant sur bien

des points des recherches plus précises, et qu'on ne saurait expliquer au moyen d'hypothèses contraires aux lois générales du développement des éléments anatomiques (1).

Remarquons enfin que le prétendu carcinome alvéolaire n'a guère été décrit comme lésion primitive que dans les organes épithéliaux, et que les quelques cas contraires doivent être considérés comme des erreurs d'observation.

Il nous reste à traiter le côté le plus obscur et le plus difficile de la question relative aux tumeurs épithéliales. D'après ce qui précède on a pu voir que nous possédons aujourd'hui des connaissances assez précises sur les épithéliomas de la peau et des muqueuses, y compris le système intestinal, ainsi que sur ceux de la plupart des parenchymes. Mais il est toute une catégorie d'épithéliums dont nous n'avons pas encore parlé, ce sont ceux des séreuses et des vaisseaux, tous d'origine mésodermique. Il existe bien à cet égard un certain nombre d'observations, mais nous sommes loin d'être édifiés suffisamment sur le rôle que peuvent jouer ces parties, et notamment les épithéliums vasculaires dans la formation des tumeurs. On a décrit ainsi sous le nom d'endothéliomes, cylindromes, etc., une série de productions, apparemment assez rares et susceptibles d'interprétations très diverses. Cette lacune dans nos connaissances a beaucoup contribué à la popularité dont a joui le cancer d'origine conjonctive, mais il y a encore une autre cause sur laquelle nous insisterons particulièrement : c'est la présence dans diverses régions de l'économie d'organes rudimentaires en partie peu étudiés, et de restes de la vie embryonnaire, qui sont, sans exception, des organes épithéliaux.

Les vestiges d'organes transitoires qui persistent après la vie intra-utérine ont attiré depuis longtemps l'attention des médecins par leur tendance à donner lieu à des productions kystiques. On peut citer surtout des kystes dermoïdes et pileux des diverses régions et ceux qui se développent dans les organes génitaux ; mais on a beaucoup moins songé à appliquer ces notions embryogéniques à la génération des tumeurs épithéliales. Nous en trouvons pourtant un exemple dans le mémoire de M. P. Reclus (de l'épithélioma térébrant du maxillaire supérieur. *Progrès médi-*

(1) Voy. aussi Ch. Robin. *Anat. et Physiol. cellulaires*, p. 601 à 609.

cal, 1876), qui trouve dans les vestiges des cordons primitifs des follicules dentaires le point de départ d'une production épithéliale à marche très maligne.

Nous avons eu l'occasion d'examiner une tumeur épithéliale volumineuse développée aux dépens de la glande coccygienne de Luschka; nous avons vu également deux exemples de tumeurs provenant de lobules erratiques du corps thyroïde ou des corps décrits sous le nom de glandes sus-hyoïdienne, sus-thyroïdienne, etc. La première, située entre l'œsophage et le larynx avait été prise par un cancer de ce dernier organe. La deuxième, dont nous représentons la structure dans la fig. 9, pl. II, avait été enlevée chirurgicalement et constituait une petite masse ovoïde bien isolée dans la région sous-maxillaire. Tous ces organes récemment découverts et décrits peuvent être le point de départ d'altérations; et jusqu'ici ces dernières étaient naturellement portées à l'actif du carcinome alvéolaire développé au sein du tissu conjonctif.

En résumé l'on peut dire que les épithéliomas présentent toutes les formes anatomiques depuis la plus typique jusqu'à la plus diffuse, et que leur marche clinique très variable également, ne paraît pas liée nécessairement à telle ou telle forme anatomique.

IV. — Critique et Conclusions.

Si l'on cherche à résumer sous forme de propositions les données anatomiques positives que nous possédons jusqu'à présent sur les tumeurs dites cancéreuses, on voit :

1° Qu'elles sont en très grande majorité des épithéliomas;

2° Que ces épithéliomas présentent avec plus ou moins de netteté la même évolution que les éléments normaux dont ils dérivent;

3° Qu'ils débutent par un foyer primitif toujours localisé dans un même organe;

4° Que les foyers secondaires ont la structure du foyer primitif, de telle sorte qu'on ne voit jamais coexister deux formes histologiques différentes;

5° Que les productions décrites comme des carcinomes alvéolaires ne sont que des épithéliomas diffus, sauf un petit

nombre de cas qui paraissent se rapporter à diverses erreurs de diagnostic, ou bien à des tumeurs rares et encore mal connues.

6° Que bien des tumeurs épithéliales semblables aux précédentes affectent une marche essentiellement bénigne.

Essayons maintenant d'établir un rapport entre ces notions d'anatomie pathologique et nos connaissances cliniques sur la maladie cancéreuse.

On peut dire au point de vue clinique, que le cancer est une tumeur à marche envahissante et toujours progressive, prenant naissance sous l'influence d'une diathèse spéciale, héréditaire; que la lésion débutant par un foyer unique, a la propriété de produire dans d'autres parties du corps et notamment dans les ganglions lymphatiques des foyers secondaires ayant la structure histologique du foyer primitif.

Il est vrai que la grande majorité des néoplasmes affectant la marche qu'on vient d'indiquer sont des épithéliomas et même la plupart du temps des épithéliomas diffus. Cependant les cancroïdes d'origine ectodermique, considérés généralement comme une forme moins maligne, mais jouissant aussi de la propriété d'occasionner des métastases ganglionnaires, conservent presque toujours d'une manière frappante le type épidermique.

Pour les parenchymes on peut voir les tumeurs les plus typiques infester les ganglions et d'autres organes; tel est surtout le corps thyroïde dont l'hypertrophie s'accompagne souvent de la production d'une multitude de noyaux secondaires dans le poumon, et ces nodules offrent quant à leur structure une ressemblance frappante avec le corps thyroïde normal. C'est également ici que nous devons citer ces épithéliomas mammaires ayant envahi les ganglions sous une forme si proche de celle de la glande normale qu'on a décrit ces cas comme des hétérotopies ganglionnaires, suite d'adénomes du sein.

Mais il y a plus; il n'est peut-être aucune espèce de tumeur qui ne puisse évoluer avec toute la malignité du cancer. On peut citer à cet égard, tout d'abord le lymphadénome, les tumeurs osseuses et cartilagineuses, fibro-plastiques; on cite même un cas de lipome malin.

On arrive en dernier ressort à ce dilemme :

1° Ou bien la diathèse cancéreuse n'a pas la même localisation anatomique chez tous les individus qui en sont affectés, elle occupe chez la plupart le système épithélial, chez quelques-uns les systèmes osseux ou cartilagineux, etc.

2° Ou bien il ne faut admettre comme productions cancéreuses que les épithéliomas à marche envahissante et dès lors les séparer complètement des tumeurs malignes non épithéliales. En tous cas, même en admettant sans restriction la théorie épithéliale, il faudrait dire, au point de vue anatomique, non pas le *cancer*, mais les *cancers*, chaque organe épithélial imprimant ses caractères propres aux néoplasies dont il est le point de départ.

On voit que cette manière d'envisager la question réduit considérablement le rôle de l'anatomie pathologique, on serait même tenté de trouver, au premier abord, que cette science ne répond guère, en dernier ressort, aux espérances qu'on avait fondées sur elle.

Bien loin de là, nous pensons, qu'on a demandé à l'anatomie pathologique, et particulièrement à l'examen microscopique, plus qu'ils ne pouvaient donner ; que c'est faute de s'être rendu un compte exact de la valeur des données anatomiques en pathologie qu'on s'est laissé entraîner à chercher des éléments ou des tissus spécifiques de telle ou telle maladie. Or les notions anatomiques sont toujours de même ordre, que l'on se serve de l'œil nu, de la loupe, ou du microscope, qui n'est à ce point de vue qu'un scalpel perfectionné ; et ces notions ont trait aux modifications que la maladie a imprimée aux éléments et aux tissus, et nullement à cette maladie elle-même.

Faudra-t-il donc admettre que les deux propositions de notre dilemme résument le dernier mot de la science au sujet du cancer, et qu'il n'y a pas à chercher plus loin ? Ce n'est certes pas pour aboutir à une pareille conclusion que nous avons écrit ce travail.

D'abord il n'est aucun des nombreux points auxquels nous avons touché au cours de cette étude qui ne prête à de nouvelles investigations pour l'anatomiste aussi bien que pour le clinicien ; même à vrai dire, c'est là un champ de recherches

absolument illimité vu les variations de forme et d'évolution que présentent les tumeurs d'un sujet à l'autre.

Mais c'est surtout sur un autre ordre d'idées que nous voudrions insister avant de finir. Nous pensons qu'on pourrait entrer dans une voie plus féconde en résultats si, à côté de l'observation clinique et anatomique on voulait faireentrer en ligne de compte les données, si singulièrement négligées jusqu'ici que pourrait fournir la pathologie comparée et expérimentale.

Si les tentatives faites pour reproduire expérimentalement les lésions cancéreuses n'ont pas donné jusqu'ici de résultat bien net, c'est qu'on ne s'est pas placé dans les conditions voulues pour réussir. Ainsi que le fait remarquer Broca, il n'y a aucune raison pour que l'inoculation faite sur un animal sain soit suivie d'effet. C'est sur des sujets cancéreux, et par conséquent en puissance de la diathèse spéciale que les inoculations et les greffes devront être pratiquées; ces dernières, à notre avis, offriraient le plus de chances de succès. Or il est des animaux, notamment le chien, qui sont assez fréquemment atteints de cancer.

Le fait relaté par Waldeyer d'une tumeur secondaire développée dans la piqûre à la suite de ponction pour un cancer abdominal, laisse à penser que l'on pourrait facilement reproduire des foyers secondaires sur le sujet lui-même. Cette première opération permettrait déjà de résoudre une question soulevée par Broca qui croit que le cancer n'est susceptible de généralisation que pendant la période de cachexie. Il voulait même que l'on injectât peu à peu à des chiens une grande quantité de suc cancéreux, de manière à les rendre cachectiques et à faire naître en quelque sorte la diathèse absente.

Mais il est bien d'autres points obscurs qu'on pourrait arriver à éclaircir par l'expérimentation. Reprenons, par exemple, le dilemme que nous avons été amené à poser plus haut : étant donnés deux sujets, l'un atteint d'épithélioma généralisé, l'autre d'ostéome généralisé, si l'on parvenait à greffer indifféremment à chacun les deux espèces de néoplasmes, ne serait-ce pas là une forte présomption pour l'unité de la diathèse, malgré des lésions anatomiques différentes? d'autre part le résultat opposé ne fournirait-il pas un argument puissant à la théorie exclusivement épithéliale.

Il suffit même d'admettre que des tumeurs enlevées chirurgicalement sur l'homme pourraient être greffées sur un animal diathésique (et rien ne s'oppose à priori à une pareille hypothèse) pour simplifier beaucoup les opérations; car alors il suffirait de disposer d'un seul chien cancéreux pour entreprendre toute une série d'expériences.

Pour bien faire saisir notre idée à ce sujet, il nous suffira d'indiquer par quelques exemples quelle serait, selon nous, la marche à suivre dans ces expériences :

1° Transporter par greffe ou inoculation, la tumeur primitive en plusieurs points de l'organisme;

2° Transporter des tumeurs humaines récemment enlevées sur un animal cancéreux;

3° Greffer comparativement les épithéliomas tégumentaires (cancroïdes) et ceux des parenchymes;

4° Greffer comparativement des tumeurs généralisées de nature non épithéliale;

5° Opérer comparativement avant et pendant la période de cachexie.

Ces expériences, est-il besoin de le dire, demanderaient à être conduites avec le plus grand soin. Il faudrait, pour chaque transport, constituer un témoin en opérant simultanément sur un animal sain, faire un examen histologique précis de chaque tumeur, de chaque greffe et des productions qui pourraient en résulter, etc...

D'autre part le cancer, même celui de l'utérus, ne s'opposant pas en général à la gestation ni à la parturition, on pourrait essayer de faire des expériences aussi sur l'hérédité de la diathèse cancéreuse.

A notre grand regret nous ne pouvons qu'émettre ici, en quelques lignes, des vues absolument hypothétiques, n'ayant jamais pu nous mettre dans les conditions voulues pour entreprendre les expériences en question.

Arrivé au terme de cette étude nous ferons remarquer que la question de la maladie cancéreuse et de ses manifestations doit être considérée comme une question ouverte. Au point de vue anatomique, qui nous a préoccupé presque exclusivement, nous nous sommes attaché à montrer que les faits de l'anatomie pathologique s'expliquent très naturellement suivant les principes

de l'école de Bichat. C'est cette école, qui dans le cas particulier, a fait avancer jusqu'au point où nous la laïssons, la solution d'un problème intéressant et longtemps discuté. Nous avons dû constater également que ceux qui s'écartent de la voie d'investigation scientifique pour suivre des hypothèses parfois séduisantes par leur apparente simplicité, ne peuvent aboutir qu'à des solutions artificielles. C'est là une vérité que l'histoire de la cellule cancéreuse et du tissu spécifique du carcinome suffirait amplement à démontrer.

EXPLICATION DES FIGURES.

Planche I.

Fig. 1. — Lobules normaux d'une mamelle de femme envahis par un épithélioma. (Gr. $\frac{50}{1}$.)

a, a'. Lobules normaux de la mamelle au repos.

b, b'. Traînées épithéliales issues d'un autre lobule hypertrophié.

c. Une de ces traînées envahissant le lobule *a*.

Fig. 2. — Lobules adénoïdes d'une mamelle de femme envahis par un épithélioma. (Gr. $\frac{20}{1}$.)

a, a'. Lobules ayant subi la transformation dite adénoïde.

b, b'. Éléments glandulaires voisins ayant subi l'hypertrophie épithéliale.

c. Petites traînées épithéliales ayant fusé dans le tissu conjonctif.

c'. Formations épithéliales envahissant le lobule *a*.

d. Zone de tissu lamineux péri-lobulaire.

Fig. 3. — Épithélioma de la mamelle chez une femme. Lobules mammaires agrandis montrant la disposition réticulée de l'épithélium. (Gr. $\frac{100}{1}$.)

a. Culs-de-sac distendus par la prolifération épithéliale.

b. Tissu conjonctif inter-acineux.

Fig. 4. — Autre cancer de la mamelle. Lobules semblables à ceux de la tumeur précédente. La charpente lamineuse de la glande est envahie par les formations épithéliales. (Gr. $\frac{100}{1}$.)

a. Acinus hypertrophié comme ceux de la tumeur précédente.

b, b'. Formations épithéliales éparses dans le tissu conjonctif.

c. Trame conjonctive.

Fig. 5. — Portion de la fig. 6, vue à un plus fort grossissement. (Gr. $\frac{200}{1}$.)

a. — Cellules fusiformes de la partie profonde de l'épithélium.

b. — Cellules superficielles ayant la forme pavimenteuse.
c. — Zone hyaline sous-épithéliale.
d. — Trame de la muqueuse et vaisseaux.

Planche II.

Fig. 6. — Épithélioma de la muqueuse olfactive, développé au niveau du cornet supérieur. (G. $\frac{80}{1}$.)

a, a'. Coupe des tubes formés par l'épithélium ayant subi un épaississement considérable.
b. Trame de tissu conjonctif.

Fig. 7. — Épithélioma du col utérin. (Gr. $\frac{250}{1}$.)

a. Tubes tapissés par un épithélium semblable à celui des glandes du col, qui ont donné naissance à la tumeur.
b. Tissu conjonctif et vaisseaux.

Fig. 8. — Épithélioma de la mamelle (femme), kystes remplis de cristaux de cholestérine. (Gr. $\frac{150}{1}$.)

a, a.
b. Formations épithéliales de la tumeur.
c, c'. Cavités remplies d'un amas de cristaux de cholestérine.

Fig. 9. — Tumeur de la région sous-maxillaire; épithélioma rappelant la structure de la glande thyroïde. Vésicules closes tapissées par un épithélium simple, *a'* ou stratifié *a*, et renfermant des globes, (*b, b'*) analogues à ceux qu'on trouve dans la glande thyroïde. (Gr. $\frac{800}{1}$.)

c. Trame conjonctive.

Fig. 10. — Épithélioma développé aux dépens des glandes de la voûte palatine. (Gr. $\frac{250}{1}$.)

a, a'. Masses épithéliales lobulées provenant de glandes hypertrophiées et présentant de distance en distance de petites cavité kystiques *b*.
c. Lamelle osseuse développée dans la charpente conjonctive *g* de la tumeur.
d. Cellules osseuse. — *e.* Rangée d'ostéoblastes. — *f.* Myéloplaxes.

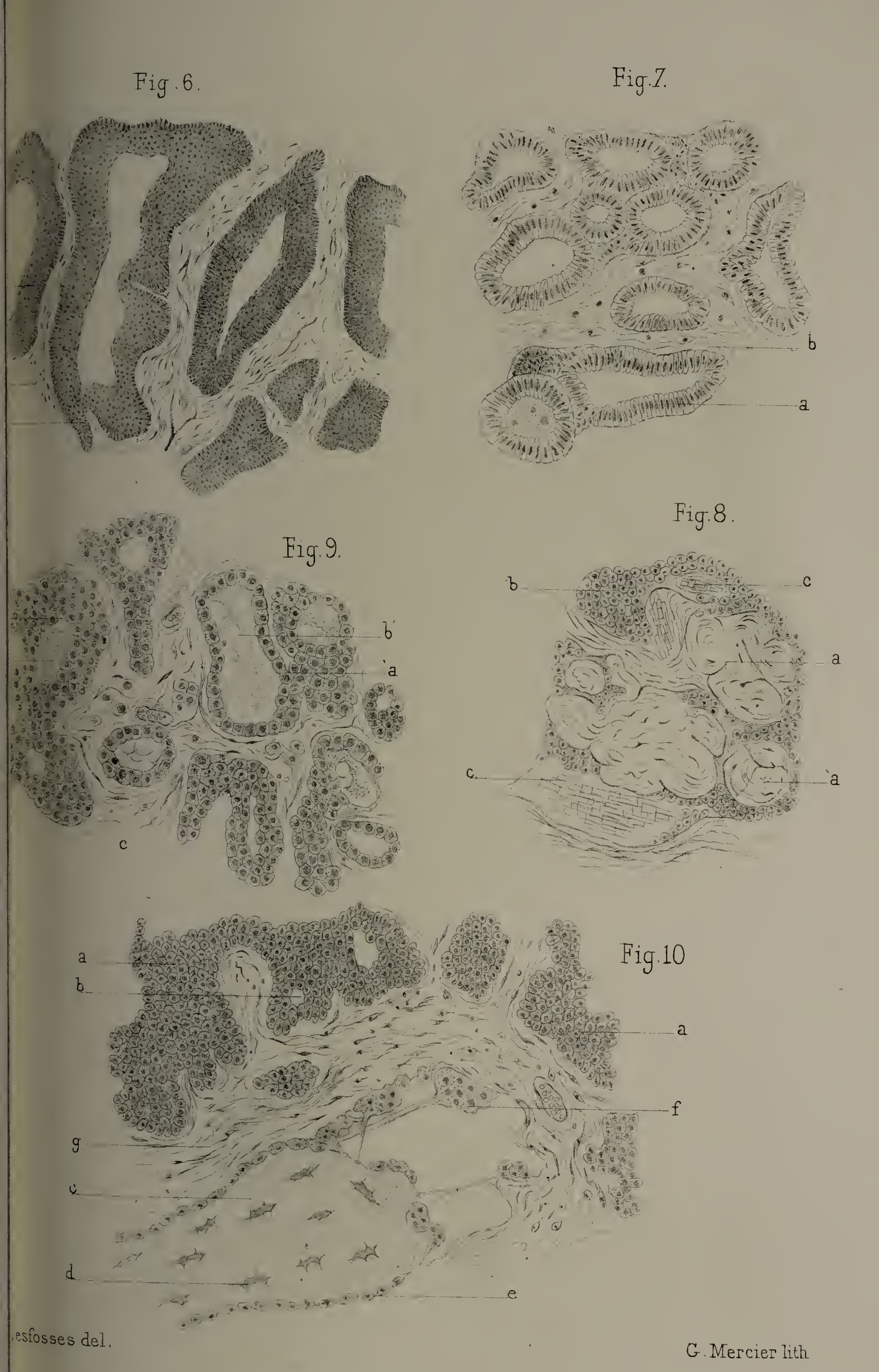


es del. G. Mercier lith

Théorie épithéliale du cancer

Germer Baillière Libraire a Paris

IMP. BECQUET PARIS



esfosses del. G. Mercier lith.

Théorie épithéliale du cancer

Germer Baillière Libraire a Paris

IMP. BECQUET PARIS

SAINT-DENIS. — IMP. CH. LAMBERT, 17, RUE DE PARIS.